

氏 名	須川 貴史
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	第 5 2 6 0 号
学位授与年月日	平成 2 0 年 3 月 3 1 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	A novel rat model to determine interaction between reflux oesophagitis and bronchial asthma (ラットモデルにおける逆流性食道炎と気管支喘息の相互関連についての検討)
論文審査委員	主 査 教 授 荒川 哲男 副 査 教 授 平田 一人 副 査 教 授 平川 弘聖

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】逆流性食道炎 (RE) と気管支喘息 (BA) は高率に合併し、相互に病態を悪化させる可能性が示唆されているが、その明確な機序について動物モデルを用いて検討された報告はない。今回われわれは両疾患の相互関連についてラットモデルを用いて検討した。

【方法】Brown Norway ラットを用いて、逆流性食道炎モデルは幽門輪やや肛側の十二指腸に 18Fr ネラトンカテーテルを被覆させた後に前胃腺胃境界部を結紮してモデルを作製した。喘息モデルは卵白アルブミン (OVA) を腹腔内投与により感作させ、15 日目に OVA を吸入チャレンジさせて気道炎症を惹起した。

control 群、RE 群、BA 群、RE+BA 群の 4 群に分け、OVA 吸入 48 時間後に気管支肺胞洗浄 (BAL) を施行し、BAL 液中の細胞数、サイトカインを測定した。また、食道の肉眼的、組織学的検討、食道粘膜でのサイトカイン発現の測定も行った。

【結果】BA 群では control 群と比較して有意に BAL 液中の総細胞数、好酸球数、IL-13 (BA 群 112 ± 43.8 pg/ml, control 群 13.2 ± 4.8 pg/ml, $p < 0.05$) などのサイトカイン濃度の増加がみられた。RE 群では BAL 液の性状に変化は認めなかったが、RE+BA 群では、BA 群と比較して有意に BAL 液中の総細胞数、好酸球数、IL-13 (RE+BA 群 242.5 ± 164.3 pg/ml, RE 群 18.4 ± 5.2 pg/ml, $p < 0.05$) などのサイトカイン濃度が増加した。一方 RE+BA 群では RE 群に比して肉眼的食道炎は変化を認めなかったが、組織学的には食道粘膜下層への好酸球浸潤の有意な増加がみられ、また食道粘膜における Th2 サイトカイン発現の有意な増加がみられた。

【結論】ラットモデルにおいて、逆流性食道炎と気管支喘息はその合併により相互に病態を悪化させていることが明らかになった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

逆流性食道炎 (RE) と気管支喘息 (BA) は高率に合併し、相互に病態を悪化させる可能性が示唆されているが、その詳しい病態や機序については明らかにされていない。本研究は、両疾患の相互関連についてラットモデルを用いて検討した最初の研究である。

方法は、Brown Norway ラットの幽門輪やや肛側の十二指腸に 18Fr ネラトンカテーテルを被覆させ、次に前胃腺胃境界部を結紮し、慢性的に逆流性食道炎を惹起するモデルを作製した。喘息モデルは卵白アルブミン (OVA) を腹腔内投与により感作させ、15 日目に OVA を吸入チャレンジさせて気道炎症を惹起した。control 群、RE 群、BA 群、RE+BA 群の 4 群に分け、OVA 吸入 48 時間後に気管支肺胞洗浄 (BAL) を施行し、BAL 液中の細胞数、サイトカインを測定した。また、食道の肉眼的、組織学的検討、食道粘膜でのサイトカイン発現の測定も行った。

その結果、BA 群では control 群と比較して有意に BAL 液中の総細胞数、好酸球数、IL-13 (BA 群 112 ± 43.8 pg/ml, control 群 13.2 ± 4.8 pg/ml, $p < 0.05$) などのサイトカイン濃度の増加がみられた。RE 群では BAL 液の性状に変化は認めなかったが、RE+BA 群では、BA 群と比較して有意に BAL 液中の総細胞数、好酸球数、IL-13 (RE+BA 群 242.5 ± 164.3 pg/ml, RE 群 18.4 ± 5.2 pg/ml, $p < 0.05$) などのサイトカイ

ン濃度が増加した。一方 RE+BA 群では RE 群に比して肉眼的食道炎は変化を認めなかったが、組織学的には食道粘膜下層への好酸球浸潤の有意な増加がみられ、また食道粘膜における Th2 サイトカイン発現の有意な増加がみられた。

以上のことから、ラットモデルにおいて、逆流性食道炎と気管支喘息はその合併により相互に病態を悪化させていることが明らかになった。また、その病態には Th2 系のサイトカインが関与すること、病理学的には好酸球浸潤が関与している可能性が示唆された。

この成績は、QOL を著しく低下させる逆流性食道炎と気管支喘息の相互関連を明らかにするとともに、その病態や病態悪化の機序解明に迫る成績であり、両疾患の発症予防および新しい治療法の確立につながることから、著者は博士(医学)の称号を授与されるに値するものと判定した。